

A renin - angiotensin rendszer szerepe a hypertonia pathomechanizmusában

Dr. Ábrahám György

SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

A magas vérnyomás fontosságának és a renin - angiotensin rendszer megismerésének kezdetei

Ha a renin - angiotensin - aldosteron rendszer (RAAS) szerepét kívánjuk vizsgálni a hypertensio pathomechanizmusában, akkor a feladat bonyolultságát és összetettségét jól érzékelteti az a történeti-kronológiai kontraszt, mely a renin filogenetikai létezésének többtízezer éve és a magas vérnyomás jelentőségének felismerése, illetve a renin létezésének kiderítése óta eltelt két-három emberöltő között feszül.

R. Bright - 1836 - Guy's Hospital Reports (1, 380- 400)

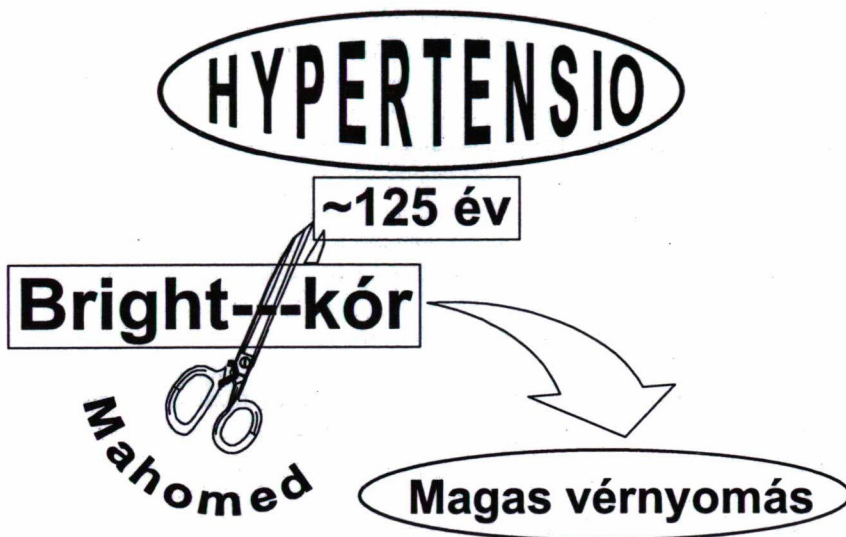
**Tabular View of the Morbid Appearances in
One Hundred Cases connected with
Albuminous Urine with Observations**

Fred A. Mahomed - 1874
**The Etiology of Bright's Disease
and the Prealbuminuric Stage**

Transaction of the Medico-Chirurgical Society (57, 197-228)

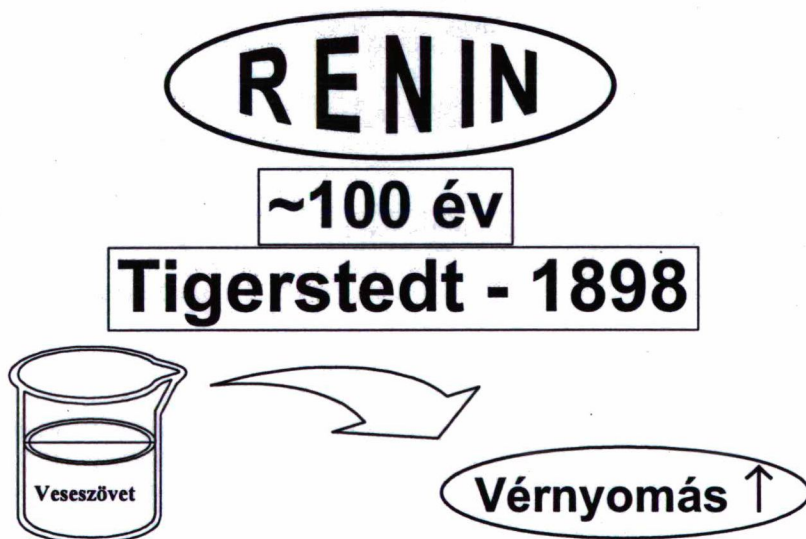
1. ábra

Orvostörténeti léptékkal mérve nem sok idő telt el azóta, hogy Robert Bright 1836-ban – a Guy's Hospital Reports (1, 380-400) című kiadványban közzétette megfigyelését száz albuminuriás betegéről (1. ábra). Fred A. Mahomed amerikai orvos volt, aki 38 évvel később felismerte, hogy a Bright-féle vesebetegségben meghatározó szerepe van egy másik tényezőnek is, a magas vérnyomásnak (2. ábra).



2. ábra

A hypertensio önálló létének felismerése és fontosságának megfogalmazása mind klinikai, mind kutatási szempontból új korszak kezdetét jelentette.

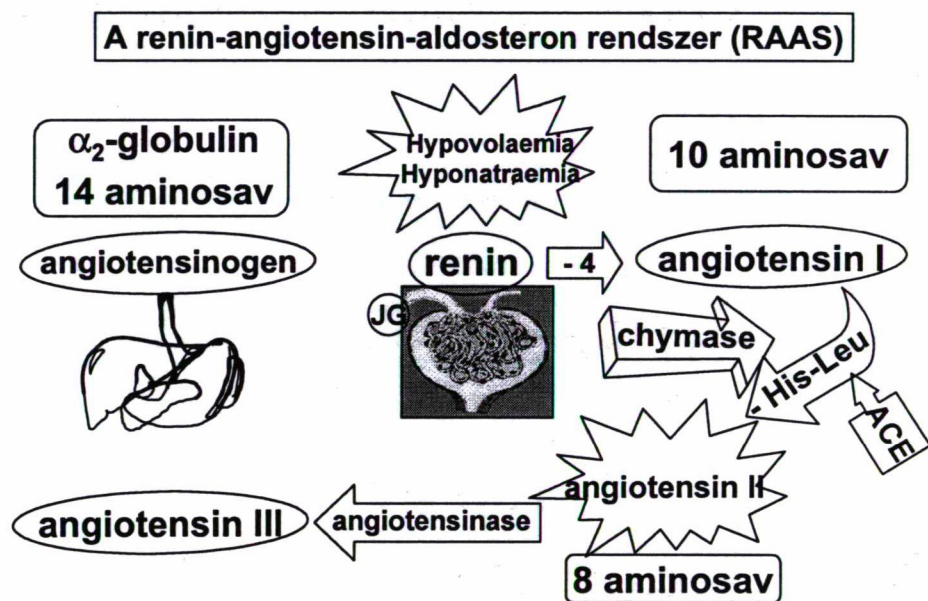


3. ábra

A közelmúltban emlékeztünk meg a magasvérnyomás-kutatás egy másik mérföldkövéről is. Tigerstedt és Bergman 1898-ban tette közzé, hogy vesekivonatot kísérleti állat vérkeringésébe fecskendezve vérnyomás emelkedés észlelhető⁽ⁱ⁾. A hatásért felelős anyagot - szellemesen utalva eredetére - reninnek nevezték el. Megállapították, hogy a tényező termolabilis és nem dializálható. Sokáig nem állt rendelkezésre újabb adat, majd egymástól függetlenül két kutatócsoport - Page és Helmer - 1940⁽ⁱⁱ⁾, Braun-Menendez és mtsai - 1939⁽ⁱⁱⁱ⁾ - is kimutatták, hogy a vérnyomás növekedéséért nem közvetlenül a renin felelős, hanem valójában egy peptid, az angiotensin (ANG) okozza a változást (ekkor még az ANG pontosabb tagolása nem volt ismert). Ezek voltak azok az alapfelfedezések, melyek a kutatás kezdeti fázisát jellemezték.

A renin-angiotensin-aldosteron rendszer felépítése

Rövidesen kiderült, hogy valójában egy lényegesen összetettebb és bonyolultabb rendszerről van szó^(iv). A történeti részletek mellőzésével, a reakció sorozat fiziológiai alapjait a 4. ábra mutatja.



4. ábra

A májban termelődő egyik α₂-globulin képezi a renin enzim substrátját. Maga a renin a vesében található glomerulusok juxtaglomerularis apparátusának (JG) myoepithel sejteiben termelődik és ezekben a sejtekben is raktározódik granulák formájában. A JG az afferens arteriola glomerulushoz közeli részén található. Ehhez a területhez "visszahajlik" a distalis tubulus is; itt a hám magasabb és a sejtmagvak is sűrűbben helyezkednek el. E területet nevezik macula densának. A JG lényegében tehát az afferens arteriola myoepithel sejteinek, a macula densának és a köztük lévő mesangialis szövetnek az együttese^(v). A renin termelését illetve kibocsátását számos tényező befolyásolja, de meghatározó szerepe

az afferens arteriolában uralkodó nyomásnak, illetve a macula densa Na-koncentrációjának van. A lokális nyomás csökkenése, illetve a Na-koncentráció mérséklődése arányos mértékű renin felszabadulást okoz. A humán renin gén expressiója és ennek regulációja alapjaiban tisztázottnak tekinthető^(vi), azonban a molekuláris biológia módszerei újabb és újabb, mind bonyolultabb összefüggéseket és még megoldandó kérdéseket vetnek fel^(vii), melyek tárgyalása meghaladná az értekezés kereteit. A renin mRNS transcriptiójának első terméke a preprorenin, mely az endoplasmás reticulumban a 47 kDa nagyságú proreninné alakul. Bár a humán plazmában az a forma képezi a renin 80-90%-t, mégis fiziológias vagy patológiás szerepéről nagyon keveset tudunk^(viii). Ha ANG II dependens hypertensiós patkányoknak humán rekombinációs prorenint infundálnak, akkor vérnyomás csökkenés tapasztalható^(ix). A prorenin a keringésben nem alakul át reninné, de ilyen konverzió a szövetekben lehetséges^(x). Magas prorenin szint mérhető ovarium follicularis folyadékban és 1-es típusú diabetesesekben főként, ha már microvascularis komplikációk is jelen vannak^(xi). Van modell, mely a prorenint ezek alapján úgy tekinti, mint a renin-ANG II rendszer vasoconstrictió hatását ellensúlyozó vasodilatator tényezőt^(xii). Így a diabetes mellitusban ismert módon magasabb prorenin szint magyarázhatja a renalis hyperperfúziót, míg a magas renin szintű hypertensióban kifejezettebb ischaemiás vascularis károsodásért a renin - ANG II túlsúly lenne felelős.

A renin aspartyl-protease enzimként hatva 4 aminosavat hasít le az angiotensinogenből és így keletkezik a 10 aminosavból álló angiotensin I. A reninnek valószínűleg nincs is más biológiai hatása, mint az ANG I proteolyticus termelése.

A renin substratum angiotensinogen plazma szintje széles hatások között változhat, ez pedig befolyásolhatja a RAAS aktivitását^(xiii). Az oestrogenek és más, a hepatikus microsomalis enzimrendszert stimuláló tényezők emelik az angiotensinogen termelését. A genetikailag hypertensióra hajlamos embereknél a plazma angiotensinogen szintje magasabb^(xiv), és az angiotensinogen gén és a hypertensio között genetikai kapcsolat mutatható ki^(xv). Az ANG I főként egy dipeptidyl-carboxy-peptidase enzimnek az ún. konvertáló enzimnek (ACE) a substrátja, mely a végállású histidil-leucin lehasításával létrehozza a rendszer legaktívabb, központi jelentőségű octapeptid termékét, az ANG II-t. Az ACE legnagyobb mennyiségben a tüdőben termelődik^(xvi), de megtalálható az erek endotheliumában, a szívből, a vese proximális tubulusaiban is. Kimutatták jelenlétét a herékben, a mellékvesében és az agyban is, tehát joggal mondhatjuk, hogy a szervezet egészében fellelhető. Gyakorlati szempontból fontos, hogy az ANG II képződésének alternatív útja is lehetséges. Egy másik enzim, mely az ANG I-t ANG II-vé képes alakítani egy serinprotease, a chymase. Több szervben is megtalálható, de legnagyobb koncentrációban a szív kamráiban van jelen^(xvii). A chymase aktivitása különösen fokozott, ha a kísérleti állatokat ACE-gátlóval kezelik^(xviii). Napi terápiás vonatkozásban az alternatív ANG II kialakulás lehetősége aláhúzza az angiotensin receptor (AT) blokkolók alkalmazásának fontosságát. A RAAS összetett voltát jól jelzi, hogy nem csak a vesében, de más szervekben is képződhet ANG II. Jelölt ANG II-t és ANG I-t alkalmazva kimutatták a szisztémás keringéstől független, de funkciójában ahhoz szervesen kapcsolódó szöveti renin-angiotensin rendszer létezését^(xix). Egyes kutatók bizonyosnak tartják a szöveti RAS aktivitását^(xx, xxi), míg mások ezt vitatják^(xxii).

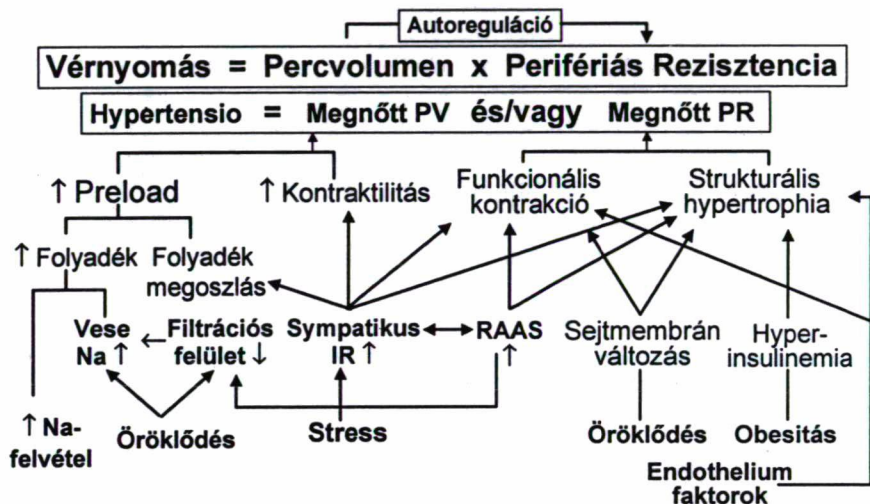
Az ANG II lebontását többféle enzim is végzi, ezeket összefoglaló néven angiotensinase-nak nevezzük. A legtöbb szövetben megtalálhatók, de legnagyobb koncentrációban a vörösvértestekben vannak jelen. A képződött degradációs termékek

pathofiziológiai jelentőségéről megoszlanak a vélemények, de annyi bizonyos, hogy a vérnyomás szabályzásban ezek már nem meghatározó fontosságúak.

A vérnyomás szabályzás fiziológiai alapjai

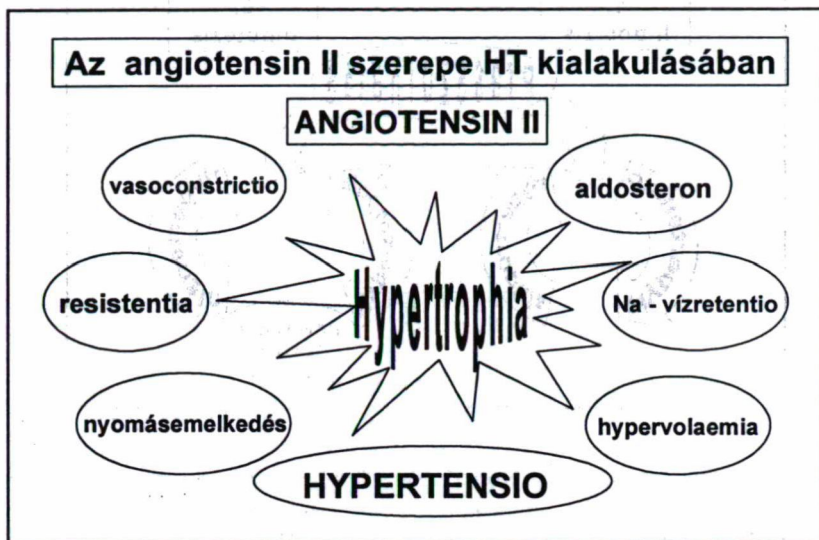
A továbbiakban tekintsük át azokat az alapmechanizmusokat, melyek a vérnyomás kialakításában meghatározó fontosságúak (5. ábra). Ezek megértése segíti a RAAS szerepének pontosabb megítélését.

A hypertensio szabályzása



5. ábra

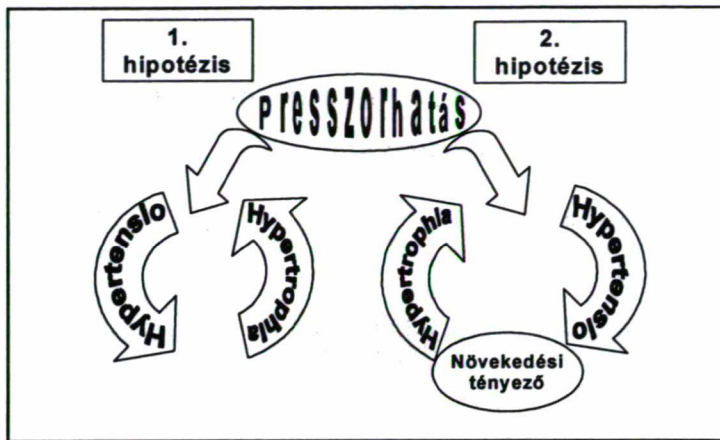
A nagyvérköri vérnyomást alapvetően a percvolumen (PV) - az egy perc alatt a szív által a keringésbe juttatott vér mennyisége - és a vele szemben jelentkező perifériás érellenállás (SVR) eredője határozza meg. Ha e két tényező közül bármelyik úgy növekszik, hogy az a másik részéről nem kompenzálható, akkor a vérnyomás emelkedni fog. Az ábrát tanulmányozva láthatjuk, hogy a folyamatokban a RAAS-nak központi szerepe van és a rendszer valamennyi elemével meghatározó, szabályzó erejű kölcsönhatásban áll. A RAAS súlyponti tényezője maga az ANG II. Ennek hatásai azok, melyek a vérnyomás kialakításában döntő szerepet játszanak. A főbb pathomechanizmusokat a 6. ábra mutatja.



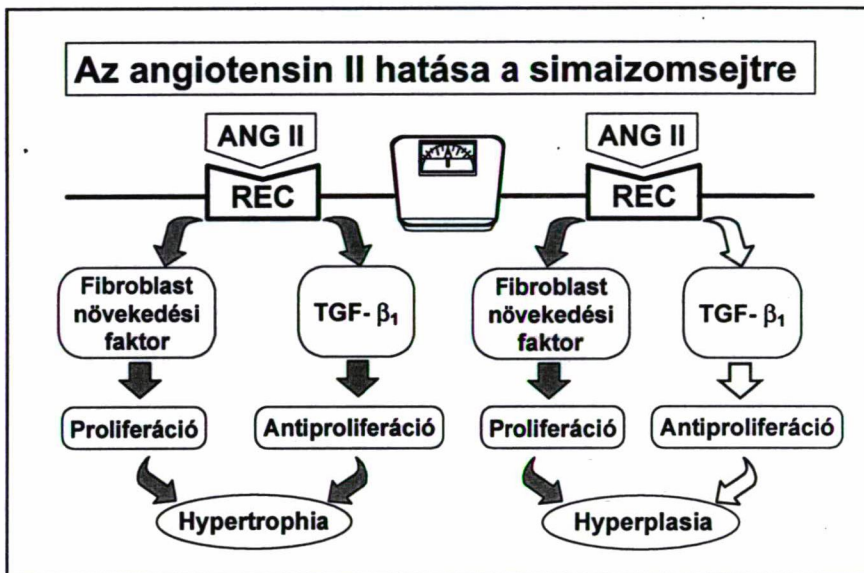
6. ábra

Az ANG II az artériás rendszer egyik legerősebb vasoconstrictor tényezője. A vérnyomás fenntartásának illetve emelésének egyik meghatározója tehát az SVR emelése. Másfelől a mellékvesekéreg zona glomerulosajára hatva az ANG II fokozza az aldosteron termelődését is, mely növeli a Na - következményesen a vízretentiót -, ezzel volumenexpansiót és önmagában is vérnyomás emelkedést okozva. Ezek a hatások viszonylag gyorsan mutatkoznak, de a vérnyomás hosszabb távú szabályzásában is jelentőségük van. Az ANG II-nek van azonban egy kevésbé ismert, az essentialis hypertensio kialakítása és fenntartása szempontjából meghatározó harmadik hatása is, ez pedig a vascularis simaizom hypertrophiát, illetve hyperplasiát indukáló képessége. Ez a nagyobb artériákban inkább hypertrophiát, míg a kisebb erekben inkább hyperplasiát jelent. E tulajdonsága alapján az ANG II az ún. sejtszintű növekedési tényezők (growth factor - GF) közé tartozik. Folkow teóriája szerint ennek meghatározó szerepe lehet a hypertensio kialakításában és fenntartásában (7. ábra).

Az elmélet alapja, hogy a folytonosan ismétlődő mechanikus hatások - azaz éppen a fiziológiás nyomásváltozások - következtében az érfal simaizomzata lassanként hypertrophizál, mely viszont megnöveli a változatlan intenzitású ingerülettel kiváltható vasoconstrictio mértékét és ezzel egyre fokozódó tensiót eredményez. E folyamatot mintegy katalizálja, perpetuálja a növekedési tényező (GF), melynek különösen fontos tulajdonsága, hogy felerősíti a mechanikus stimulusok hatását, azaz a fiziológiás tartományba tartozó constrictor ingerületek mellett is kialakul a kóros mértékű hypertrophia, mert a GF önmagában képes a fokozott reaktivitás alapjául szolgáló hypertrophiát illetve hyperplasiát kiváltani. Az, hogy hypertrophia vagy hyperplasia jön létre, a már említett érnagyságon kívül bonyolult egyensúly mechanizmus függvénye is, melynek alapjait a 8. ábra mutatja.



7. ábra



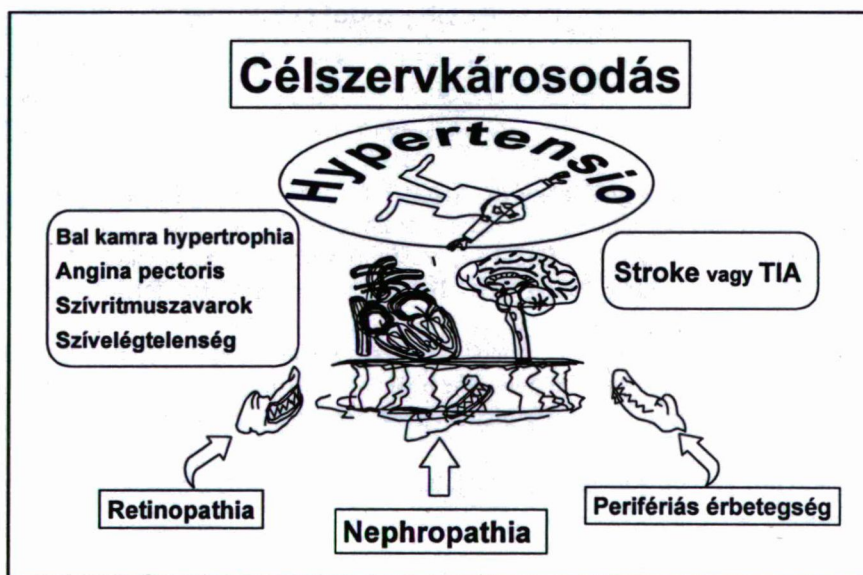
8. ábra

Az egyensúly meghatározója az ANG II receptor közvetítéssel kiváltott hatásainak érvényesülési módja, mely az ábrán vázolt tényezők eltérő mértékű aktiválása illetve blokkolása által végül hypertrophiát vagy hyperplasiát fog kiváltani (az üres nyilak a hatás hiányát jelzik).

A hypertrophia és a hyperplasia nem csak a hypertensio vascularis substrátjának reaktivitását befolyásolva játszik kulcsszerepet, de meghatározó a magasvérnyomás-betegség célszervkárosító hatásának kialakításában is (9. ábra).



A hypertrophia által okozott fal megvastagodás elsődlegesen az érlumen rovására történik, tehát a fal/lumen hányados növekedni fog. Ez egyfelől az érlumen strukturális szűkítésével a vérellátást rontja, másfelől egységnyi intenzitású pressor ingerületre nagyobb mértékű vasoconstrictor válasz fog bekövetkezni; annak minden következményével együtt. E folyamatok a napi klinikai gyakorlat szintjéig kihatva befolyásolják a betegek sorsát, mint azt vázlatosan a 10. ábra is mutatja.



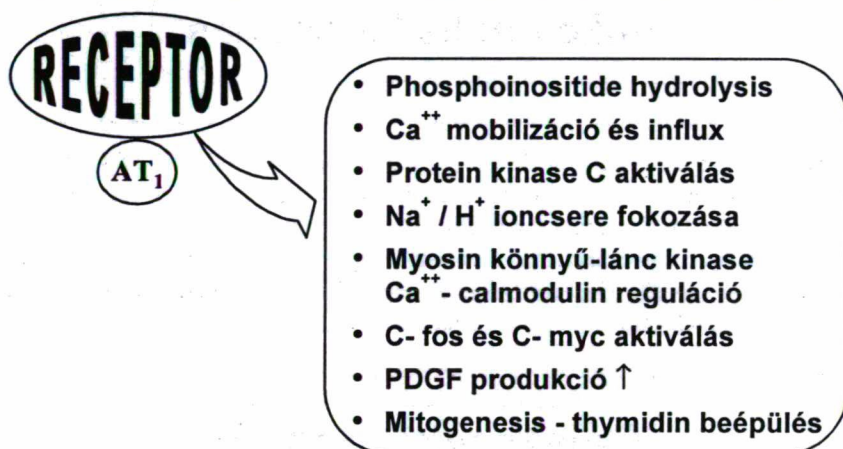
10. ábra

A célszervkárosodás a cerebrovascularis és a cardialis történések révén rövidebb távon veszélyeztetheti a beteg életét, de hosszabb távon is olyan szövődmények alakulhatnak ki, melyek a beteg életminőségét és életkilátásait alapvetően rontják.

Az angiotensin II sejt szintű hatásai

Az ANG II hatásait a sejtmembránban található receptorok révén fejti ki (11. ábra). Az általános és jól ismert macroszintű hatásokra nem kívántunk kitérni, e vonatkozásban utalunk a tankönyvi adatokra. Sokkal izgalmasabbak a sejt szintű folyamatok, melyek a "háttértörténeteket" adják, s melyek nélkül nem érvényesülhetnek az általánosan ismert macro hatások sem.

Az angiotensin II hatása a simaizomsejtre



11. ábra

Fentiekhez hozzátehetjük, hogy az ANG II fokozza az érfalban a szabadgyökök mennyiségét is és ezzel csökkenti az endotheliumhoz kötött nitrogénoxid hatását, mely fontos vasodilatator tényező^(xxiii). Eddig két receptort klónoztak; az egyik az AT1, mely gyakorlatilag az összes eddig ismert ANG II hatás megvalósításáért felelős^(xxiv), míg a másik az AT2 receptor, melynek szerepére csak feltételezések vannak. Valószínűleg a sejtproliferáció szabályzásában és a renális Na-excretióban lehet szerepük^(xxv). Vannak további AT receptorokra is indirekt bizonyítékok, azonban ezek feladatának és jelentőségének pontos megítélése még további hosszas kutatásokat igényel.

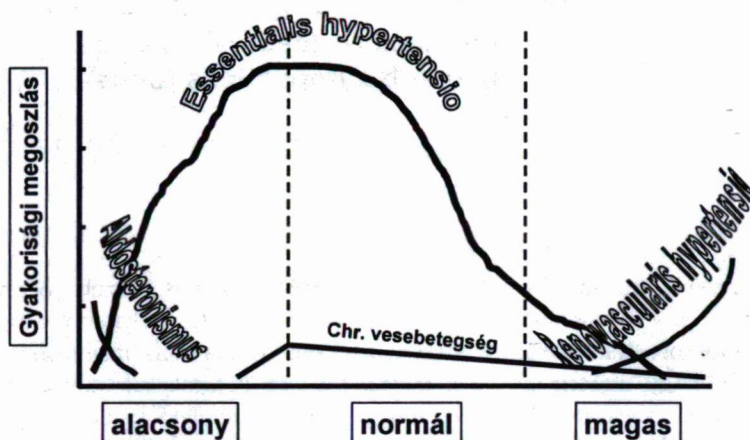
A plazma renin aktivitás és az essentialis hypertensio kapcsolatának epidemiológiai vonatkozásai

A plazma renin aktivitás (PRA) mind a normotenzív, mind pedig a hypertensív populációban széles keretek között változik. Bár kézenfekvőnek látszana, de nem mondható ki tételként, hogy a normotenzíósok között a PRA normál vagy alacsony, míg a

hypertenziókban magas. Ennek ellenére a PRA a legtöbb magas vérnyomás pathogenezisében meghatározó szerepet játszik^(xxvi). Vannak akik e jelentőség mértékét vitatják, de abban mindenki egyetért, hogy a RAAS-nak kiemelt fontossága van a cardiovascularis homeostasis fenntartásában és a renin talán messze több, mint egy "egyszerű" enzim, melynek termékei presszor tényezőként és/vagy GF-ként hatnak^(xxvii).

Essentialis hypertenzióban a fokozott JG nyomás és a magas - esetleg normális - plazmavolumen miatt elméletileg alacsonyabb renin szint és PRA lenne várható (12. ábra).

A plazma renin aktivitás megoszlása a hypertensio formái szerint



12. ábra

Általánosságban és nagy átlagban az essentialis hypertenziós betegek PRA-sa valóban alacsonyabb, mint a korban és nemből megfeleltetett normotensiósoké^(xxviii, xxix). A valóságban azonban nagyon sok essentialis hypertenziós beteg PRA-sa nem alacsony, hanem normál, vagy éppen magasabb tartományban van. A lehetséges magyarázatok három alapvető elmélet köré csoportosíthatók (13. ábra).

Sealey^(xxx) szerint a jelenség oka elsődlegesen az ún. nephron heterogenitás, azaz az ischaemiás nephronok magasabb száma egészében tekintve megemeli a PRA-t. Julius^(xxxi) szerint viszont az essentialis hypertenzióban mindig kimutatható magasabb sympathicus tónus magyarázza a jelenséget. A harmadik megközelítés szerint^(xxxii) a normál vagy magas PRA-sú essentialis hypertenziós betegekben az ANGII - renin feed-back mechanizmus elégtelensége áll fenn. Ez az eltérés az essentialis magas vérnyomású betegek legalább felében kimutatható. A szabályosan működő kompenzáló mechanizmust modulációnak nevezik. Normál moduláció esetén az ANG II iránti szöveti érzékenységet alapvetően az étrend Na-tartalma határozza meg. Sómegszorítás esetén a mellékvesekéreg aldosteron elválasztása fokozott és a vascularis reaktivitás csökken. Sóterheléskor viszont az aldosteron secretio csökkent és kifejezettebb a vascularis reaktivitás, különösen a renalis vérátáramlás (RBF) vonatkozásában. Az első esetben az RBF csökkent, segítve a

Hypertensio - PRA összefüggés

- **Essentialis HT-ban alacsony PRA lenne várható. Ok - volumenexpansio
mineralocorticoid ↑**
- **Mégis gyakori a normál vagy magas PRA
Ok - nephronheterogenitás - ischaemia
modulációs feed-back zavar
fokozott sympathicus tónus**

13. ábra

Na-konzerválást, míg a másodikban az RBF fokozott, ezzel növelve a Na-kiválasztást. A szabályzás döntő tényezője tehát az ANG II, melynek mennyisége Na-megszorításkor nő, Na-terheléskor viszont csökken. Abnormális moduláció esetén azt találták^(xxxiii), hogy a normális és a magas PRA-sú betegek fele non-modulatorként viselkedett, azaz ANG II és/vagy só infúzióra nem megfelelő módon reagált. Ez azt jelentette, hogy ANG II-re nem fokozódott az aldosteron secretio, illetve sóterhelésre nem növekedett a RBF. Ennek oka valószínűleg a fixált, azaz a körülmények változásához adaptálódni nem képes szöveti ANGII szint lehet. Az elméletet támogatta, hogy ACE-gátló alkalmazásával a modulációs zavar megszüntethető volt. A non-moduláció ténye magyarázhatja a sóterhelésre kialakuló magas vérnyomást és segítheti a megfelelő terápia megválasztását. Fiatal nőkben a modulációs zavar gyakorisága kisebb, jelezve, hogy a női nemi hormonok egyfajta védettséget adhatnak a genetikusan predisponált hypertensióval szemben^(xxxiv).

Láthatjuk, több lehetséges magyarázat is van, mely indokolja essentialis hypertensióban a gyakori normál vagy éppen magasabb PRA tényét. Alacsony PRA-sú essentialis hypertensio okaként legtöbbször a volumenexpansiót és a fokozott mineralocorticoid kibocsátást jelölik meg. Valójában azonban gondos elemzések legtöbb esetben ezek hiányát állapítják meg^(xxxv). Viszonylag nem régi keletű az alacsony PRA-sú hypertensio két újabb formájának leírása. Az egyikben a 18-hydroxysteroid szintje magasabb, míg a másikban a 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenase enzim blokkolása folytán magasabb a cortisol szint^(xxxvi). Hét éves retrospektív elemzéssel vizsgálva a stroke és a coronaria történések gyakoriságát azt találták, hogy az alacsony PRA-sú csoportban a incidencia 0%, a normálban 11%, a magasban pedig 14% volt^(xxxvii). Valószínűleg a magasabb PRA fokozottabb intrarenalis vascularis károsodással jár együtt és részben ez magyarázhatja az észlelt különbséget. Felvetődik azonban - meglepő módon - a renin direkt vasototoxicus hatásának lehetősége is. A PRA és a cardiovascularis

rizikó kérdéskörét több szerző is vizsgálta, de nem tudták bizonyítani, hogy az alacsony PRA-sú essentialis hypertensio jobb indulatú lenne konzekvenciáit tekintve, mint a magasabb PRA-sú^(xxxviii). Alderman^(xxxix) prospektív módon vizsgált 1717 kezelt magas vérnyomásos beteget 8 éven át. A myocardialis infarctus incidenciája a magas PRA-sú csoportban 14.7/1000 betegév, a normál PRA-súban 5.6/1000 betegév, az alacsony PRA-ban 2.8/1000 betegév volt. A stroke incidencia nem korrelált egyik PRA csoportban sem, de a coronaria történéssel való kapcsolat megmaradt, még a lehetséges interferáló tényezők kiiktatása után is. Egy másik 3.6 éves követésben is direkt kapcsolatot találtak a PRA és a myocardialis infarctus incidenciája között, de csak a 95 Hgmm feletti diastolés vérnyomású csoportban^(xl). Meade^(xli) nem talált kapcsolatot az ISZB és a PRA között 803 normotensiós páciens 20 éves követésekor. Aldermann azt a következtetést vonta le, hogy fokozott kockázat akkor áll fenn, ha a vérnyomás és a PRA egyaránt magas. Lehetséges, hogy az emelkedett PRA indirekt módon egyéb rizikófaktorok meglétére is utal. Vannak adatok, melyek szerint a magas PRA-sú betegek körében több a dyslipidaemiás és a hyperinsulinaemiás^(xlii).

Összefoglalás

Bár essentialis hypertenzióban alacsony PRA lenne várható, mégis gyakori a normál, sőt a magas PRA is. Ez is mutatja, hogy a pathogenesis még távolról sem tisztázott. A normál vagy magas PRA kóros állapotra utal, melyeknek három főbb oka lehetséges: a nephron heterogenitás, a non-moduláció, vagy a fokozott sympatheticus tónus.

Bipolaris vasoconstrictio - volumen analysis

- **Magas PRA esetén az angiotensin II a HT-t elsődlegesen a vasoconstrictióval fokozza**
- **Alacsony PRA esetén az angiotensin II a HT-t elsődlegesen a volumenexpansióval növeli**

14. ábra

A RAAS alapvetően a perifériás rezisztencia és a plazmavolumen befolyásolása által vesz részt az essentialis hypertensio pathomechanizmusában (14 ábra).

A „bipolaris vasoconstrictio – volumen analízis” elmélet szerint a magas PRA csoportban az ANG II elsődlegesen a vasoconstrictio fokozása és így a perifériás rezisztencia emelése révén vesz részt a hypertensio kialakításában, míg alacsony PRA esetén inkább a volumen expansio a meghatározó tényező és mindezt árnyalja, hogy a RAAS történéseinek zöme szöveti szinten zajlik.

IRODALOM

ⁱ Tigerstedt R, Bergman PG: Niere und Kreislauf. Skand. Arch. Physiol. 8:223-270, 1898

ⁱⁱ Page IH, Helmer OM: A crystalline pressor substance (angiotenzin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J. exp. Med. 71:29-42, 1940

ⁱⁱⁱ Braun-Menendez E, Fascioli JC, Leloir LF, Munoz JM: La substancia hipertensora de la sangre del rison isquimiado. Rev. Soc. Argent. Biol. 15:420-425, 1939

^{iv} Sonkodi S: A prorenin-renin, az angiotenzin I-II, valamint I-IV és egyéb fregmenseinek enzimatisus átalakulása. Hypertonia és Nephrologia. 6:281-285, 1998

^v Harris RC: The macula densa: recent developments. J. Hypertens. 14:815-822, 1996

^{vi} Della Bruna R, Kurtz A, Schriker K: Regulation of renin synthesis in the juxtaglomerular cells. Curr Opin Nephrol Hypertens. 5:16-19, 1996

^{vii} Griedling KK, Ushio-Fukai M, Lasségue B, Alexander RW: Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle. New concept. Hypertension. 29:366-373, 1997

^{viii} Danser AHJ, de Bruin RJA, Derkx FHM: determinants of interindividual prorenin variation in humans.(Abstract). J. Hypertens. 14:S4, 1996

^{ix} Hu L, Catanzaro DF, Pitarresi TM: Antihypertensive effects of prorenin in concious angiotensin-II infused hypertensive rats.(Abstract). Hypertension 28:516, 1996

^x Hsueh WA, Baxter JD: Human prorenin. Hypertension. 17:469-479, 1991

^{xi} Wilson DM, Luetscher JA: Plasma prorenin activity and complications in children with insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med.323:1101-1106, 1990

^{xii} Halimi J-M, Sealey JE: Prorenin in diabetes mellitus. Trends Endocrinol. Metabs. 3:270-275, 1992

^{xiii} Tomita N, Morishita R, Higaki J: transient decrease in high blood pressure by in vivo transfer of antisense oligodeoxynucleotides against rat angiotensinogen. Hypertension. 26:131-136, 1995

-
- ^{xiv} Watt GCM, Harrap SB, Foy CJW: Abnormalities of glucocorticoid metabolism and the renin-angiotensin system: a fourcorner approach to the identification of genetic determinants of blood pressure. *J. Hypertens.* 10:473-482, 1992
- ^{xv} Inoue I, Nakajima T, Williams CS: A nucleotide substitution in the promoter of human angiotensinogen associated with essential hypertension and affects basal transcription in vitro. *J Clin Invest.* 99:1786-1797, 1997
- ^{xvi} Erdös EG: Angiotensin I converting enzyme and changes in our concepts through the years. Lewis K. Dahl memorial lecture. *Hypertension.* 16:363-370, 1990
- ^{xvii} Urata H, Nishimura H, Ganten D: Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am. J. Hypertens.* 9:277-284, 1996
- ^{xviii} Hoit BD, Shao Y, Kinoshita A: Effects of angiotensin II generated by an angiotensin converting enzyme-independent pathway on left ventricular performance in the conscious baboon. *J. Clin. Invest.* 95:1519-1527, 1995
- ^{xix} Serner GGN, Boddi M, Coppo M: Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation.* 94:1886-1893, 1996
- ^{xx} Dzau VJ, Re R: Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift. *Circulation.* 89:493-498, 1994
- ^{xxi} Urata H, Nishimura H, Ganten D: Chymase-dependent angiotensin II forming system in humans. *Am J Hypertens.* 9:277-284, 1996
- ^{xxii} Danser AHJ, van Kats JP, Admiraal PJJ: Cardiac renin and angiotensin. Uptake from plasma versus in situ synthesis. *Hypertension.* 24:37-48, 1994
- ^{xxiii} Bech Laursen J, Rajagopalan S, Galis Z: Role of superoxid in angiotensin II - induced but not catecholamin induced hypertension. *Circulation.* 95:588-593, 1997
- ^{xxiv} Goodfriend TL, Elliot ME, Catt KJ: Angiotensin receptors and their antagonists. *Drug Ther.* 334:1649-1654, 1996
- ^{xxv} Tsuzuki S, Matoba T, Eguchi S, Inagami T: Angiotensin II type 2 receptor inhibits cell proliferation and activates tyrosine phosphatase. *Hypertension.* 28:916-918, 1996
- ^{xxvi} Laragh JH: The renin system and four lines of hypertension research. *Hypertension.* 20:267-279, 1992
- ^{xxvii} Rosendorf f C: The renin -angiotensin system and cardiovascular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol.* 28:803-812, 1996
- ^{xxviii} Helmer OM: Renin activity in blood from patient with hypertension. *Can Med assoc J.* 90:221-225, 1964

^{xxix} Meade TW, Imeson JD, Gordon D, Peart WS: The epidemiology of plasma renin. *Clin Sci.* 64:273-280, 1983

^{xxx} Sealey JE, Blumenfeld JD, Bell GM: On the renal basis for essential hypertension: nephron heterogeneity with discordant renin secretion and sodium excretion causing a hypertensive vasoconstriction-volume relationship. *J. Hypertens.* 6:763-777, 1988

^{xxxi} Julius S: Interaction between renin and the autonomic nervous system in hypertension. *Am Heart J.* 116:611-616, 1988

^{xxxii} Williams GH, Hollenberg NK: Non-modulating hypertension. *Hypertension.* 17(Suppl I):I81-I85, 1991

^{xxxiii} Williams GH: Essential hypertension as an endocrine disease. *Endocr Metab Clin North Am.* 23:429-444, 1994

^{xxxiv} Fischer NDL, Ferri C, Bellini C: Age, gender, and non-modulation. *Hypertension.* 29:980-985, 1997

^{xxxv} Gomez-Sanchez CE, Holland OB, Upcavage R: Urinary free 19-nor-deoxycorticosterone and doxycorticosterone in human hypertension. *J. Clin Endocrinol Metab.* 60:234-238, 1985

^{xxxvi} Soro A, Ingram MC, Tonolo G: Evidence of coexisting changes in 11- β -hydroxysteroid-dehydrogenase and 5- β -reductase activity in subjects with untreated essential hypertension. *Hypertension.* 25:67-70, 1995

^{xxxvii} Brunner HR, Laragh JH, Baer L: Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med.* 286:441-449, 1972

^{xxxviii} Birkenhager WH, Kho TL, Schalekamp MADH: Renin levels and cardiovascular morbidity in essential hypertension. *Acta Clin Belg.* 32:168-172, 1977

^{xxxix} Alderman MH, Madhavan S, Ooi WL: association of the renin sodium profile with the risk of myocardial infarction in patient with hypertension. *N Engl J Med.* 324:1098-1104, 1991

^{xl} Alderman MH, Ooi WL, Cohen H: Plasma renin activity a risk for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens.* 10:1-8, 1997

^{xli} Meade TW, Cooper JA, Peart WS: Plasma renin activity and ischaemic heart disease. *N Engl J Med.* 329:616-619, 1993

^{xlii} Allikmets KS, Parik T, Teesalu R: Association between plasma renin activity and metabolic cardiovascular risk factors in essential hypertension. *J. Intern Med.* 239:49-55, 1996